

大韓外官科學會誌：第14卷 第1號  
The Journal of Oriental Medical Surgery,  
Ophthalmology & Otolaryngology  
Vol. 14, No 1, May 2001.

## 加味升葛湯의 肛腸療法에 의한 急·慢性 알레르기 反應 抑制效果

문영호, 문석재, 문구, 원진희, 김태균, 배남규\*

### ABSTRACT

#### **Inhibitory Effects of Acute and Chronic Allergic Reaction by Anal Therapy of Gamiseunggal-tang**

Gamiseunggal-tang(G-tang) has long been used for the treatment of acute and chronic allergic diseases(especially, urticaria) in oriental medicine. But, It's mechanism of action is not well investigated.

Anal therapy is another way of taking medicine, which is not used in common situation but available for the treatment of colon and anal diseases. It is also used in GI tract diseases, Gynecological diseases, and pediatric diseases and so on. It is especially benefitable for patients who are in such situations as coma, severe vomiting, and swallowing difficulty.

In this study, the author investigated the effects of G-tang by anal therapy on acute and chronic allergic reactions in murine model.

The results obtained are as follows:

1. G-tang (0.01, 0.1 g/kg) inhibited the compound 48/80-induced ear swelling response in mice. Inhibitory effects of G-tang was significant ( $P < 0.05$ ) at the dose of 0.01 g/kg.
2. G-tang (0.001 - 0.1 g/kg) inhibited the cutaneous allergic reaction activated by anti-dinitrophenyl (DNP) IgE in rats. Especially, G-tang 0.01, 0.1 g/kg inhibited the cutaneous

---

\* 圓光大學校 韓醫科大學 脾系內科學教室

allergic reaction significantly.

3. G-tang (0.01 - 1 g/L) dose-dependently inhibited the compound 48/80-induced histamine release from the peritoneal mast cells.

4. G-tang (0.001 - 0.1 g/L) had a inhibitory effect on anti-DNP IgE-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  production.

Above results indicate that anal therapy of G-tang may be beneficial in the treatment of acute and chronic allergic diseases.

## I. 緒 論

肛腸療法은 韓醫學의 整體觀 理論에 따른 外治療法의 一種으로 藥物을 直腸에 注入하여 吸收된 후에 局所部位와 全身에 治療作用을 發揮하는 것으로, 既存의 口腔投與에 비해 藥物의 有效成分을 保存하여 病所에 直接 作用하기 때문에 特定疾患에 대한 治療效果를 提高시킬 수 있어 최근 中醫學에서도 肛腸療法이 臨床에 널리 活用되어 많은 疾患에 治療效果가 있음이 報告되고 있다<sup>1-2)</sup>.

加味升葛湯은 尹<sup>3)</sup>의 《東醫方劑學》에 收錄된 處方으로 解肌透疹, 升陽透表하는 效能<sup>4)</sup>이 있어 臨床에서 주로 感氣, 麻疹初期, 또는 加減하여 癩疹과 面腫에 사용<sup>5)</sup>되고 있다. 이에 著者는 加味升葛湯이 臨床에서 알레르기 反應의 一種인 癩疹의 通治方으로 活用되고 있는 점에 着眼하여 肛腸療法에 의한 加味升葛湯의 急·慢性 알레르기 疾患 治療方法을 摸索하여 보고자 본 실험을 실시하게 되었다.

비만세포는 알레르기를 일으키는 결정적인 원인 세포로서 잘 알려져 있다<sup>6)</sup>. 활성화된 비만세포로부터 분비되는 물질들 중에서 히스타민은 急性 알레르기 反應을 유도하는 가장 유력한 매개물질이다. 비만세포로부터 히스타민의 방출은 세포의 표

면막에 작용하는 자극물질의 작용에 의한 탈과립 反應 결과이다<sup>7)</sup>. 비 면역학적 자극제로 잘 알려진 물질들 중에서 합성 compound 48/80 은 그 효과가 가장 확실하다<sup>8)</sup>. 고농도의 compound 48/80 은 비만세포내에 있는 히스타민을 거의 대부분 방출시키는 것으로 알려졌기 때문에, 실험 조건에 따른 적당한 량의 compound 48/80 의 사용으로 객관적인 알레르기 연구를 수행할 수 있다<sup>9)</sup>. 또한 비만세포 표면 특이적 수용체인 IgE 수용체를 매개로한 자극으로 전형적인 피부 알레르기를 연구할 수 있는 모델이 있다<sup>10-12)</sup>. 이 생체내 실험모델이 바로 수동 피부 아나필락시 (passive cutaneous anaphylaxis, PCA) 반응이다<sup>13)</sup>. IgE 수용체를 매개로한 비만세포를 자극하면 다양한 세포활성물질들의 합성 및 분비가 촉진된다<sup>14)</sup>. 특히 비만세포에서 분비되는 종양괴사인자 알파 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )는 慢性 알레르기성 염증질환을 유도시키는 중요한 세포활성물질로 알려져 있다<sup>14)</sup>.

지금까지 肛腸療法에 의한 알레르기 反應 抑制效果에 대한 報文으로는 姜<sup>15)</sup>은 小柴胡湯, 李<sup>16)</sup>는 小青龍湯, 趙<sup>17)</sup>는 丹蔘 抽出液, 裴<sup>18)</sup>는 丁香, 李<sup>19)</sup>는 枳實이 알레르기 反應 抑制效果가 있다고 보고한 바 있다. 한편, 加味升葛湯에 대한 研究로는

趙<sup>20</sup>가 升麻葛根湯과 Tetracycline-HCl을 併用投與時 抗菌 및 抗炎症效果가 Tetracycline-HCl 單獨投與時보다 增加한다고 報告하였으며, 金<sup>21</sup>이 升麻葛根湯加味方이 마우스의 抗Allergy 및 免疫反應에 대해서 報告한 바 있으나, 그 處方內容이 尹<sup>3</sup>의 加味升葛湯과는 構成藥物에 있어서 약간씩 차이가 있으며, 또한 加味升葛湯의 肛腸療法에 의한 急·慢性 알레르기 反應 抑制效果에 대한 具體的인 研究는 아직까지 報告된 바 없었다.

이에 著者는 加味升葛湯의 肛腸療法에 의한 동물실험 모델을 利用하여 그 效果를 分析하여 有意한 結果를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實驗材料 및 方法

### 1. 實驗材料

#### 1) 藥材

本 實驗에 사용한 加味升葛湯의 處方內容은 《東醫方劑學》<sup>3)</sup>에 準하였으며, 藥材는 圓光大學 校 光州韓方病院에서 購入한 후 精選하여 使用하였고, 1貼의 分量은 다음과 같다.

#### Prescription of Gamiseunggal-tang

Herbal name	Latin name	Weight (g)
葛 根	Radix Puerariae	8
升 麻	Rhizoma Cimicifugae	4
白芍藥	Radix Paeoniae lactiflorae	4
甘 草	Radix glycyrrhiza	4
荊 芥	Herba schizonepetae	4
防 風	Radix ledebouriiellae	4
連 翹	Fructus forsythiae	4
玄 參	Radix scrophulariae	8
牛蒡子	Fructus arctii	12
樺 皮	Cortex betula platyphyllae	28
Total amount		80

#### 2) 試藥 및 動物

우태아혈청,  $\alpha$ -minimum essential medium, compound 48/80, anti-dinitrophenyl (DNP) IgE, DNP-human serum albumin (HSA), o-phthaldialdehyde (OPA), evans blue 및 metrizamide는 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. RPMI 1640은 Flow Laboratories (Irvine, UK)에서 구입하였다. Recombinant tumor necrosis factor- $\alpha$  (rTNF- $\alpha$ ) ( $1 \times 10^5$  U/ml)와 항 TNF- $\alpha$  항체는 Genzyme (München, Germany)에서 구입하였다. 생쥐 (ICR mice)와 흰쥐 (Wistar rats)는 대한실험동물센터 (대전)에서 구입하여 실험중에는 온도는  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도는  $55 \pm 10\%$ 가 유지되는 laminar air-flow room에서 사육하였다.

### 2. 實驗方法

#### 1) 加味升葛湯 水浸液의 調製

藥湯器에 加味升葛湯 80 g 과 蒸溜水 1 L를 넣고 약 3시간 동안 달인 다음, 浸出液은  $0.45 \mu\text{m}$  濾過紙를 利用하여 濾過한 다음 冷凍乾燥하였다. 이때 건조 엑스의 收率(yield)은 약 14% (w/w)이었다. 건조한 추출 약물은 실험전에 생리식염수 혹은 Tyrode buffer A (10 mM HEPES, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.4 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 5.6 mM glucose, 0.1% bovine serum albumin)에 용해하여 사용하였다.

2) 생쥐에서 compound 48/80 에 의한 ear swelling 반응

생쥐 귀에 compound 48/80 혹은 대조군인 생리식염수를 28-게이지 hypodermic 주사침을 결합시킨 미세주사기로 피내주사하여 ear swelling 반응을 일으켰다. 加味升葛湯은 compound 48/80 投與 1시간 전에 肛腸投與하였고, compound 48/80 혹은 생리식염수 投與 40분 후에 digimatic

micrometer (Mitutoyo, Japan)를 이용하여 귀의 두께를 측정하였다.

### 3) 피부 알레르기 반응

IgE 의존성 피부 알레르기 반응 모델은 anti-DNP IgE를 피동적으로 피내주사한 다음 48시간 후에 DNP-HSA를 꼬리정맥에 주사하여 일으켰다. 털을 제거한 흰쥐 피부에 48시간 전에 각 100 ng씩의 anti-DNP IgE를 피내 주사했다. 주사 부위는 수불용성 적색 잉크로 표시했다. DNP-HSA는 인산완충 식염수에 용해시킨 1 mg DNP-HSA/ml에 4% evans blue가 되게 희석하여 사용하였다. 약물을惹起 1시간 전에 피부에 도포하였다. Evans blue량을 定量하기 위하여惹起 30분 후에 실험동물을 희생시켜 염색된 피부 부위를 취했다. Evans blue의 양은 Katayama 등<sup>22)</sup>의 방법에 의한 1.0 N-KOH 및 아세톤과 인산 혼합물로 추출하여 비색법으로 분석하였다.

### 4) 복강 비만세포의 분리

Shin 등<sup>23)</sup>의 方法에 準하여 흰쥐 복강 비만세포를 분리하였다. 즉 흰쥐를 에테르로 마취시킨 후 0.1% gelatin을 함유한 Tyrode buffer B (NaCl, NaHCO<sub>3</sub>, KCl, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, glucose) 약 20 ml를 복강내에 주입하고 30초간 복벽을 가볍게 맞사지한 후 복벽 중앙선을 조심스럽게 절개하여 복강세포를 함유한 세척액을 파스퇴르 피펫으로 채취하였다. 복강세포를 150×g로 10분간씩 3회 반복하여 원침시킨 후 상층 부유액을 버리고 동일 Tyrode buffer B로 재부유시켰다. 이 세포부유액중 비만세포는 22.5% w/v metrizamide를 이용하여 Yurt 등<sup>24)</sup>의 방법으로 분리 정제하였다.

### 5) 히스타민 분석

복강 비만세포로부터 방출되는 히스타민의 정량은 Kim 등<sup>25)</sup>의 방법으로 하였다. 즉 에펜돌프 튜

브에 시료 500  $\mu$ l를 넣고 0.1 N-HCl 450  $\mu$ l, 60% 과염소산 용액 50  $\mu$ l를 넣고 혼합 후 원심분리 (1,500 rpm, 20 min)하여 그 상층액 800  $\mu$ l를 5 N-NaOH 용액 500  $\mu$ l, 증류수 3 ml, *n*-butanol 10 ml 및 NaCl 1.2 g을 혼합한 시험관에 넣고 진탕 후 원심분리 (2,000 rpm, 10 min)하였다. butanol층 8 ml를 50 ml 시험관에 넣고 0.1 N-HCl 용액 3 ml, *n*-Heptane 10 ml를 가하여 진탕 후 원심분리 (2,000 rpm, 10 min)하였다. 여기에서 얻어진 수층 2 ml에 1 N-NaOH 용액 400  $\mu$ l와 1% *o*-phthalaldehyde 용액 100  $\mu$ l를 넣고 水浴上 (37°C) 에서 3분 동안 반응시킨 다음, 3 N-HCl 용액 200  $\mu$ l를 넣고 혼합 후 2분 동안 방치하여 spectrofluorometer ( $\lambda_{ex}$ =360 nm,  $\lambda_{em}$ =440 nm)로 형광도를 측정하여 분석하였다.

히스타민 유리 억제율(%)은 다음과 같이 계산하였다.

억제율 (%) = (加味升葛湯을 부가하지 않았을 때의 히스타민양 - 加味升葛湯을 부가하였을 때의 히스타민양)  $\times$  100/加味升葛湯을 부가하지 않았을 때의 히스타민 양

### 6) TNF- $\alpha$ 정량

복강비만세포의 배양액내 분비된 TNF- $\alpha$ 의 측정은 Kim 등<sup>25)</sup>이 기술한 방법에 준하여 약간 변형된 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)로 실시하였다. 즉 anti-murine TNF- $\alpha$  capture mAb는 flat-bottomed 96-well plate (Corning, Rochester, NY)에 coating buffer (0.02% sodium azide를 함유한 phosphate buffered saline (PBS), pH = 7.2)를 이용하여 각 well당 최종농도 6.25 ng으로 처리한 후 4°C에서 12시간 동안 코팅하였다. 코팅 후, 비특이적 결합 부위를 막기 위하여 2% bovine serum albumin (BSA)를 함유한 PBS로 구성된 blocking buffer를

첨가하여 37°C에서 2시간 동안 blocking하였다. 다시 0.05% tween 20을 함유한 PBS로 조성된 세정 완충액으로 4회 세척후 recombinant mouse TNF- $\alpha$  표준액과 각 sample의 배양상등액을 각 well에 100  $\mu$ l씩 가하여 37°C에서 2시간 동안 배양하였다. 다시 0.05% tween 20을 함유한 PBS로 4회 세척후 rabbit anti-murine TNF- $\alpha$ 를 1% BSA를 함유한 PBS를 이용하여 7.8 ng/ml 농도로 희석한후 well에 처리하여 37°C에서 2시간 동안 배양하였다. 다시 세정완충액으로 7회 세척후 phosphatase가 결합된 goat anti-rabbit IgG (Sigma Co.)를 100 ng/ml 농도로 각 well에 처리한 다음 37°C에서 2시간 배양한 후 7회 세척하였다. 마지막 세척 후 0.05 M NaHCO<sub>3</sub>와 0.05 mM MgCl<sub>2</sub>로 조성된 buffer에 용해시킨 p-nitrophenyl phosphate (PNPP) 발색제를 100  $\mu$ l씩 각 well에 가하여 10분간 발색을 유도한 다음 ELISA reader를 이용하여 405 nm 파장에서 TNF- $\alpha$ 의 양을 측정하였다.

### 7) 통계학적 분석

모든 자료는 means  $\pm$  SEM으로 나타내었으며, 통계학적 분석은 student's *t*-test로 행하였다. 유의성은 대조군과 비교하여 결정하였다.

## III. 實驗成績

### 1. 肛腸療法에 의한 加味升葛湯의 ear swelling 반응 억제 효과

비만세포 매개성 급성 피부 알레르기 반응인 ear swelling 반응 모델에서 肛腸療法에 의한 加味升葛湯의 효과를 분석하고자 하였다. 피부 알레르기 반응은 비만세포에 대한 비 면역학적 자극제인 compound 48/80 을 생쥐 귀에 피내주사하여

유도하였다. 정상 생쥐에서 compound 48/80 (10-200  $\mu$ g/site)은 농도의존적으로 ear swelling 반응을 증가시켰고 compound 48/80 (100  $\mu$ g/site, 20  $\mu$ l) 처리시 ear swelling 반응이 가장 잘 일어났고, compound 48/80 주사후 40분 이후부터는 반응이 감소하였다 (data not shown). 따라서 본 실험에서는 compound 48/80 100  $\mu$ g/site를 국소에 피내주사하기 1시간 전에 加味升葛湯을 생리식염수에 용해하여 肛腸投與 한 다음 40분 후에 그 효과를 분석하였다. Table 1에 나타낸 바와 같이 加味升葛湯 (0.01 g/Kg)은 ear swelling 반응을 현저히 억제시켰다.

Table 1. Effects of G-tang on compound 48/80-induced ear swelling response

Concentration (g/kg) <sup>a</sup>	Compound 48/80 (100 $\mu$ g/site) <sup>b</sup>	Ear Swelling (10 $\mu$ m) <sup>c</sup>	Inhibition (%) <sup>c</sup>
None (Saline)	+	1.223 $\pm$ 0.0996	-
0.01	+	1.080 $\pm$ 0.1972	34.18*
0.1	+	0.805 $\pm$ 0.5227	11.5

<sup>a</sup> 50  $\mu$ l saline or G-tang was anally given at various doses 40 min before (n=8 group) the compound 48/80 injection.

<sup>b</sup> 20  $\mu$ l of compound 48/80 (100  $\mu$ g/site) were applied topically to the ears of mice.

<sup>c</sup> Each datum represents the mean $\pm$ SEM of three independent experiment.

\* P<0.05; significantly different from the saline value.

### 2. 肛腸療法에 의한 加味升葛湯의 급성 피부 알레르기 반응 억제 효과

다음은 加味升葛湯의 肛腸內 投與에 의한 특이적 면역학적 방법으로 유발된 급성 피부 알레르기 반응에 미치는 효과를 실험하기 위하여 전형적인 수동 피부 아나필락시 반응 실험동물 모델을 이용하여 그 효과를 분석하였다. 수동 피부 아나필락시 반응모델은 비만세포 표면에 존재하는 IgE 수용체에 결합하는 특이 IgE 항체를 생체 국소에 수동적으로 投與한 다음 항원을 주사하여 일으키는 피부반응이다<sup>25)</sup>. 대조군에는 생리식염수를 주사하

였으며, 항체 주사 48시간 후에 항원인 DNP-HSA 및 evans blue 색소를 생쥐의 꼬리 정맥에 주사하였다. 肛腸療法에 의한 加味升葛湯의 효과는 국소 피부를 절개하여 색소의 누출량을定量하여 대조군과 비교하였다. 加味升葛湯은 항원으로 惹起하기 1시간 전에 投與하였으며, 누출된 색소를 정량한 결과 Table 2에 나타낸 바와 같이 加味升葛湯 (0.001 - 0.1 g/kg)은 농도 의존적으로 急性 피부 알레르기 반응을 억제하였으며, 0.01, 0.1 g/kg 농도에서는 현저한 억제율을 나타냈다.

Table 2. Effects of G-tang on the 24 h PCA in rats

Treatment <sup>a</sup>	Concentration (g/kg)	Inhibition (%) <sup>b</sup>
None (Saline)	-	-
G-tang	0.001	20.00 ± 2.29
	0.01	41.44 ± 5.65*
	0.1	53.82 ± 4.54*

<sup>a</sup> G-tang were administered orally 1 h prior to the challenge with antigen.

<sup>b</sup> Each value is presented as the mean ± SEM of three independent experiments.

\* P < 0.05; significantly different from the saline value.

### 3. 加味升葛湯의 흰쥐 복강 비만세포로부터 히스타민 방출 억제 효과

다음은 生體外 實驗으로 加味升葛湯의 효과 기작을 알아보려고 compound 48/80 에 의한 비만세포로부터 히스타민의 방출 억제 능력을 실험하였다. 복강 비만세포에 加味升葛湯을 처리하고 10분 후에 compound 48/80 을 처리하여 히스타민의 방출량을 측정하였다. 加味升葛湯 (0.01 - 1 g/L)은 농도 의존적으로 비만세포로부터 compound 48/80 유도성 히스타민 방출을 억제했으며(Fig. 1), 특히 加味升葛湯 0.1, 1 g/L에서는 현저한 억제율을 나타냈다.

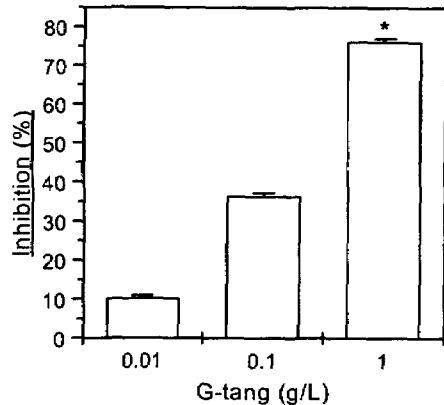


Fig. 1. Effects of G-tang on compound 48/80-induced histamine release from RPMCs. RPMCs ( $2 \times 10^5$  cells/ml) were preincubated with G-tang at 37°C for 10 min prior to incubation with compound 48/80.

Each datum is presented as the mean ± SEM of three independent experiments.

\* P < 0.01; significantly different from the control value.

### 4. 加味升葛湯의 활성화된 비만세포로부터 TNF- $\alpha$ 분비 억제 효과

加味升葛湯이 생체내에서 중요한 염증성 세포활성물질로 알려진 TNF- $\alpha$  의 분비에 미치는 영향을 복강 비만세포를 이용하여 실험하였다. 흰쥐 복강 비만세포를 항 DNP IgE 항체로 감작시켜 활성화시킨 다음, DNP-HSA로 비만세포를 자극하기 30분 전에 加味升葛湯을 부가하였다. 加味升葛湯 (0.001 - 0.1 g/L)은 복강 비만세포로부터 IgE 매개성 TNF- $\alpha$  생성을 농도 의존적으로 억제시켰다 (Table 3). 특히 0.01, 0.1 g/L 농도에서는 그 억제율이 현저하였다. 위의 모든 실험에서 trypan blue 흡수실험에 의한 배양 비만세포에 대한 세포 독성은 관찰할 수 없었다.

Table 3. Effects of G-tang on IgE-mediated TNF- $\alpha$  secretion from RBL-2H3 cells

Treatment <sup>a</sup>	Concentration (g/L)	TNF- $\alpha$ secretion (ng/ml) <sup>b</sup>	Inhibition (%) <sup>b</sup>
None (Saline)	-	2.30 $\pm$ 0.56	-
G-tang	0.001	1.90 $\pm$ 1.18	17.40
	0.01	1.46 $\pm$ 0.78	36.42*
	0.1	1.21 $\pm$ 0.76	47.40*

<sup>a</sup> IgE-stimulated RBL-2H3 cells ( $3 \times 10^5$ ) were incubated for 30 min in the absence or presence of G-tang before challenge with DNP-HSA (100 ng/ml).

<sup>b</sup> Each datum represents the mean $\pm$ SEM of three independent experiments.

\* P<0.01; significantly different from the saline value.

## IV. 考 察

알레르기란 抗原의 刺戟을 받은 生體가 再次 同一 抗原에 感觸되면 처음 抗原刺戟을 받은 生體에 비해 特徴的인 免疫反應을 나타내는데, 이때 過剩 組織障得를 同伴하는 生體反應을 일으키는 境遇를 말하며 過敏反應(hypersensitivity)이라고도 한다<sup>26-27)</sup>.

Coombs와 Gell은 알레르기를 발생기전에 따라 I-IV 의 4가지 형으로 分類하였고, 여기에 다시 Roitt가 V형을 추가하였으나 아직까지는 II형에 포함시키고 있다<sup>27-30)</sup>.

그 중 I형 알레르기는 비만세포나 호염기구 표면의 Fc $\epsilon$ RI에 IgE가 결합하고 결합한 IgE 두분자의 V영역에 특이항원이 결합하면 세포내 과립에서 이미 형성된 화학적 매개물질과 세포막 인지질의 생화학 반응으로 아라키돈산 대사산물이 합성되어 방출되는 화학적 매개물질 및 최근에 밝혀진 비만세포에서 새로이 생산되는 세포활성물질이 표적조직 및 표적세포에 작용하여 아토피성 피부

염, 알레르기성 두드러기, 기관지천식, 알레르기성 비염 등의 다양한 임상증상을 나타내는 것을 말한다. I형 알레르기의 항원 항체 반응은 10-20분 사이에 일어나므로 즉시형 또는 아나필락시형 알레르기라고 부른다<sup>29-30)</sup>.

韓醫學에서는 巢元方<sup>31)</sup>의 《諸病源候論》〈漆瘡候〉에 “漆有毒 人有稟性畏漆 但見漆便其中毒 …… 亦有性自耐者 終日燒煮 竟不爲害也”라 하여 漆에 대하여 過敏反應과 體質差異를 나타내고 있으며 戴原禮<sup>32)</sup>의 《秘傳證治要訣》에는 “有人一生不可食鷄肉及獐魚動風等物 纔食則丹隨發 以此見得係是脾風”이라고 하여 飲食物에 의한 過敏反應을 暗示하고 있어 알레르기와 일치한다.

加味升葛湯은 尹<sup>3)</sup>의 《東醫方劑學》에 收錄된 處方으로 이는 《閻氏小兒方論》<sup>33)</sup>의 升麻葛根湯에 樺皮, 牛蒡子, 玄蔘, 荊芥, 防風, 連翹 등을 加味하여 解肌透疹, 升陽透表하는 效能<sup>4)</sup>이 있어 臨床에서 주로 感氣, 麻疹初期, 또는 加減하여 癰疹과 面腫에 活用<sup>5)</sup>된 處方이다. 升麻葛根湯은 《閻氏小兒方論》<sup>33)</sup>에 “治傷寒, 溫疫, 風熱, 壯熱, 頭痛, 肢體痛, 瘡疹已發未發, 并宜服之”라 하여 처음 收錄된 이래, 李<sup>34)</sup>가 本方に 牛蒡子, 荊芥, 防風을 加하여 春季의 傷寒溫疫으로 인한 癰疹에 最初로 適用하였고, 이후 周<sup>35-36)</sup> 등은 升麻葛根湯에 牛蒡子, 荊芥, 防風을 加하여 癰疹의 通治方으로 하였으며, 金<sup>37)</sup>은 連翹, 牛蒡子, 石膏, 防風, 黃芩, 荊芥, 薄荷를 加하여 癰疹을 治療하였고, 洪<sup>38)</sup>은 黃芩, 橘皮, 厚朴, 浮萍, 薄荷를 加하여 食毒有熱로 因하여 發生한 癰疹에 使用하였으며, 宋<sup>39-41)</sup> 등은 山楂, 薄荷, 金銀花, 玄蔘, 牛蒡子, 犀角, 荊芥, 防風 또는 四物湯之劑인 熟地黃, 白芍藥, 當歸, 川芎을 加味하여 癰疹의 治療에 利用하였다.

本 實驗에 使用된 加味升葛湯의 個別 藥物의 效能을 살펴보면 葛根은 解肌退熱, 透疹, 生津止瀉, 滋潤筋脈作用이 있어 解熱, 冠狀動脈의 擴張, 腦血流量을 增加시키는 效能이 있으며, 升麻는 發表透

疹, 清熱解毒, 升舉陽氣하는 作用이 있어 解熱, 解毒하며, 白芍藥은 補血, 緩急止痛하여 鎮痙, 鎮痛, 鎮靜, 抗菌, 抗真菌하는 效能이 있으며, 甘草는 補脾益氣, 清熱解毒, 潤肺止咳하여 解毒, Corticoid樣 作用, 鎮痙, 胃酸分泌의 抑制, 祛痰, 抗炎症, 抗알레르기 作用이 있으며, 荊芥는 祛風解表, 止血하여 發汗, 解熱, 消炎, 止血, 抗菌하며, 防風은 祛風解表, 祛濕解痙, 止瀉止血하여 發汗解熱, 鎮痛, 利尿, 抗virus, 抗菌, 抗真菌하며, 連翹는 清熱解毒하여 抗菌, 抗virus, 強心, 利尿하며, 玄蔘은 滋陰清熱, 瀉火解毒하여 強心, 血管擴張, 降壓, 抗毒素, 抗菌하며, 牛蒡子는 疏散風熱, 祛痰止咳, 清熱解毒하여 利尿解熱, 抗菌하는 效能이 있으며, 樺皮는 清熱利濕, 祛痰止咳, 消腫解毒하여 肺臟風毒으로 인한 遍身瘡疥 및 癩疹瘙癢, 또는 面上의 風刺 및 婦人粉刺 등을 治療하는 效能이 있다<sup>42-48)</sup>. 따라서 本處方은 臨床에서 주로 癩疹에 使用된다.

肛腸療法은 東漢時代의 張仲景이 《傷寒雜病論》<sup>49)</sup>에서 “陽明病 自汗出 若發汗 小便自利者 此爲津液內竭 雖硬不可攻之 當須自欲大便 宜蜜煎導而通之 若土瓜根及大猪膽汁 皆可爲導”라고 하여 導法으로 便秘를 治療한 것이 그 嚆矢이다. 現在는 韓醫學의 整體觀과 局所藥物作用에 根據하여 大腸이나 肛門의 局所疾患 뿐만 아니라 內科, 外科, 婦人科, 小兒科 等 그 應用範圍가 擴大되고 있다. 특히 保留灌腸은 胃腸을 直接 經由하지 않기 때문에 韓藥 服用을 꺼리는 사람, 消化器障礙가 있는 사람, 嚥下困難이나 極甚한 嘔吐, 意識이 없는 患者나 小兒 等에 活用할 수 있다<sup>1)</sup>.

최근 肛腸療法을 利用하여 많은 疾病의 治療에서 良好한 治療效果를 얻었지만 아직 解決해야 할 問題들이 산적해 있다. 가령 肛腸療法의 理論의인 研究方面은 대부분이 韓醫學의 基本理論과 西洋醫學의인 解剖知識을 運用하는데 편중되어 있어 皮상적인 解釋을 하는데 그치고 있으며, 그 機轉의 研究는 충분히 깊이 들어가 있지 않으며, 그 實驗

의인 研究方面은 거의 全無하다. 臨床에서는 대부분 小兒高熱, 急性腹痛, 結腸炎 및 尿毒症 等の 疾病에 편중되어 있어서 應用範圍가 擴大되어질 必要가 있다. 가장 適切하게 藥物을 供給하는 方法, 이 方法에 알맞은 劑型, 그리고 藥物의 持續時間과 藥量 등 모두 깊은 研究가 필요하다<sup>1-2)</sup>.

이에 著者는 口腔服用과 注射 以外의 새로운 한 약 투여 경로로서의 肛腸療法의 有效性을 立證하고, 알레르기 反應의 一種인 癩疹의 通治方으로 活用되고 있는 加味升葛湯의 急·慢性 알레르기 反應 抑制效果를 究明하고자 本 實驗을 實施하였다.

비만세포 매개성 急·慢性 알레르기 反應에 있어서 肛腸療法에 의한 加味升葛湯의 效果를 분석하고자 ear swelling 반응 및 국소 피부 알레르기 반응 실험 동물모델을 이용하여 실험한 결과 모두 有意性 있는 效果를 나타냈다. 加味升葛湯의 肛腸療法에 의한 알레르기 반응 억제 기작을 알아보기 위한 실험에서 加味升葛湯은 compound 48/80 으로 자극된 복강 비만세포로부터 방출되는 히스타민의 量을 감소시키는 것을 발견하였다. 이러한 결과는 加味升葛湯이 肛腸療法에 의해 잘 흡수되어 비만세포의 자극에 의한 알레르기성 탈과립 반응을 억제하는 效果를 가지고 있는 것을 의미한다. Compound 48/80 에 의해 비만세포로부터 히스타민의 방출을 유도하는 신호전달과정의 활성화는 의심의 여지가 없다. 최근에 보고된 compound 48/80 및 이와 유사한 다른 화합물들이 거의 직접적으로 G-proteins를 활성화시키는 것이 밝혀졌기 때문이다<sup>50-51)</sup>. 이 분자는 Gi-유사 단백질이고 benzalkonium chloride에 의해 활성이 억제된다<sup>52)</sup>. 즉시형 알레르기 반응성 질환의 진행에는 여러 가지 다른 매개물질의 중요성이 인정되고는 있으나 히스타민은 항원 유도성 피부 반응의 가장 근본적인 매개물질인 것으로 인식되고 있다. 화학적 매개물질의 피내 혹은 비강내 적용 및 화학적 매개



물질 유도제의 投與에 의해서도 알레르기 반응 모델과 유사한 양상으로 혈관 투과성이 증가한다<sup>53-54</sup>). 또한 본 연구에서 著者は 加味升葛湯의 投與에 의해 복강 비만세포의 면역학적 자극에 의한 염증을 유발하는 중요한 세포활성물질로 알려진 TNF- $\alpha$ 의 분비 억제 효과를 비교 분석한 결과 加味升葛湯은 有意性있는 결과를 나타냈다. 加味升葛湯에 의한 생체내에서 炎症 및 면역반응 중에 비만세포로부터 TNF- $\alpha$  분비 억제 효과는 慢性的 알레르기 질환의 병리학적 진행 과정을 차단하는 것을 의미하기 때문에 중요성이 매우 크다.

加味升葛湯을 肛腸療法으로 投與한 흰쥐에서도 IgE 매개성 국소 피부 알레르기 반응이 현저히 억제된 결과는 臨床에서도 加味升葛湯의 肛腸療法으로 각종 항원에 의한 국소 피부 알레르기 반응을 억제할 수 있음을 의미한다. 앞으로 肛腸療法이 長點인 빠른 효과와 吸收率 增大에 의한 강력한 效能은 물론, 經口投與 등이 不可能한 경우 및 胃腸障碍 등의 副作用이 憂慮되는 경우의 효과적인 韓藥投與 방법으로 정착하기 위해서는 인체에 적합한 劑型設計에 의한 肛腸療法의 효과를 證明할 수 있는 研究가 필요하리라 사료된다.

## V. 結 論

著者は 加味升葛湯의 肛腸療法에 의한 急·慢性 알레르기 疾患 治療方法을 摸索하여 보고자 실험 동물 모델에서 加味升葛湯의 효능을 분석하는 실험을 수행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 비만세포 매개성 急性 피부 알레르기 반응인 ear swelling 반응 모델에서 肛腸療法에 의한 加味升葛湯 (0.01 g/Kg)은 ear swelling 반응을 현저히 억제시켰다.

2. 肛腸療法에 의한 加味升葛湯은 농도 의존적으로 急性 피부 알레르기 반응을 억제하였으며, 0.01, 0.1 g/kg 농도에서는 현저한 억제율을 나타냈다.

3. 加味升葛湯은 농도 의존적으로 비만세포로부터 compound 48/80 유도성 히스타민 방출을 억제하였으며, 0.1, 1 g/L 농도에서는 현저한 억제율을 나타냈다.

4. 加味升葛湯은 복강 비만세포로부터 IgE 매개성 TNF- $\alpha$  생성을 농도 의존적으로 억제시켰다. 특히 0.01, 0.1 g/L 농도에서는 그 억제율이 현저하였다. 위의 모든 실험에서 trypan blue 흡수실험에 의한 배양 비만세포에 대한 세포 독성은 관찰할 수 없었다.

이상의 結果로 보아 肛腸療法에 의한 加味升葛湯의 동물실험에서 急·慢性 알레르기 반응을 분명하게 조절할 수 있음을 알 수 있었다. 따라서 臨床에서 加味升葛湯의 肛腸療法으로 각종 抗原에 의한 국소 피부 알레르기 반응을 抑制 할 수 있을 것으로 思料된다.

## 參考文獻

- 1) 문석재, 문구, 원진희 등. 난치병 치료를 위한 肛腸療法. 익산: 圓光大學校 出版局; 1998, 11-2
- 2) 高樹中. 中醫肛腸療法大全. 濟南: 濟南出版社; 1994, 1-16
- 3) 尹吉榮. 東醫方劑學. 3版. 서울: 高文社; 1971, 95-6

- 4) 圓光大學校 韓醫科大學 第18期 卒業準備委員會. 譯釋 中醫方劑問題. 익산: 圓光大學校 出版局; 1995, 154
- 5) 康舜洙. 바른 方劑學. 서울: 大星文化社; 1996, 156-7
- 6) Kim HM, Lee EH, Shin HY et al Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions in rats by spirulina. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 55: 1071-6
- 7) Lagunoff D, Martin TW, Read G. Agents that release histamine from mast cells. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1983; 23: 331-51
- 8) Ennis M, Pearce FL, Weston PM. Some studies on the release of histamine from mast cells stimulated with polylysine. *Br. J. Pharmacol.* 1980; 70: 329-34
- 9) Allansmith MR, Baird RS, Ross RN et al. Ocular anaphylaxis induced in the rat by topical application of compound 48/80. Dose response and time course study. *Acta Ophthalmol.* 1989; 67: 145-53
- 10) Segal DM, Taurog J, Metzger H. Dimeric immunoglobulin E serves as a unit signal for mast cell degranulation. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 1977; 74: 2993-7
- 11) Metzger H, Alcaraz G, Hohman R et al. The receptor with high affinity for immunoglobulin E. *Annu. Rev. Immunol.* 1986; 4: 419-70
- 12) Alber G, Miller L, Jelsema C et al. Structure/function relationships in the mast cell high-affinity receptor for IgE (FcεRI) : Role of cytoplasmic domains. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 22613-20
- 13) Saito H, Nomura Y. Screening methods for drug evaluation 3. In: Pharmaceutical Research and Development (Eds. Suzuki L, Tanaka H, Yajima H, Fukuda H, Sezaki H, Koga K. et al.), Tokyo: Hirokawa; 1989, p. 22
- 14) Kim HM, Lee YM. Role of TGF-β1 on the IgE-dependent anaphylaxis reaction. *J. Immunol.* 1999; 162: 4960-5
- 15) 姜泰熙. 肛腸療法(保留灌腸)에 의한 小柴胡湯의 아나필락시 쇼크 抑制 效果. 圓光大學校 大學院. 1998.
- 16) 李建業. 肛腸療法에 의한 小青龍湯의 알레르기 反應 抑制 效果. 圓光大學校 大學院. 1999.
- 17) 趙正衍. 肛腸療法에 의한 丹蔘 抽出液의 알레르기 反應 抑制 效果. 圓光大學校 大學院. 1999.
- 18) 裴成嫻. 肛腸療法에 의한 丁香의 卽刻型 過敏 反應 抑制 效果. 圓光大學校 大學院. 2000.
- 19) 李秦旭. 肛腸療法에 의한 枳實의 卽刻型 過敏 反應 抑制 效果. 圓光大學校 大學院. 2000.
- 20) 趙貞實. 升麻葛根湯과 Tetracycline-HCl의 併用投與時 抗菌 및 抗炎效果에 關한 研究. 中央大學校 大學院. 1983.
- 21) 金南權. 升麻葛根湯加味方이 마우스의 抗 Allergy 및 免疫反應에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院. 1994.
- 22) Katayama S, Shionoya H, Ohtake S. A new method for extraction of extravasated dye in the skin and the influence of fasting stress on passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs and rats. *Microbiol. Immunol.* 1978; 22: 89-101
- 23) Shin BK, Lee EH, Kim HM. Suppression of L-histidine decarboxylase mRNA expression by methyleugenol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 232: 188-91
- 24) Yurt RW, Leid RW, Austen KF. Native

- heparin from rat peritoneal mast cells. *J. Biol. Chem.* 1977; 252: 518-21
- 25) Kim HM, Kim KS, Lee EH. Specific inhibition of immunoglobulin E-mediated allergic reaction using antisense Fc epsilon RI alpha oligodeoxynucleotides. *Immunology.* 1998; 93: 589-94
- 26) 김세중. 면역학. 서울: 고려의학; 1994, 260-265
- 27) 서울대학교의과대학. 면역학. 서울: 서울대학교 출판부; 1994, 135-42, 165, 167-9, 185, 229, 234-41
- 28) Roitt IM. 로이트 필수면역학. 서울: 고문사; 1991, 227-30
- 29) 정태호. 면역학강의. 대구: 경북대학교출판부; 1991, 256-63
- 30) 김형민. 면역과 알레르기. 서울: 신일상사; 1998, 179-98
- 31) 南京中醫學院. 諸病源候論校釋. 北京: 人民衛生出版社; 1982, 987
- 32) 戴原禮. 秘傳證治要訣及類方. 北京: 人民衛生出版社; 1989, 168
- 33) 錢乙. 小兒藥證直訣. 江蘇: 江蘇科學技術出版社; 1983, 90
- 34) 李梴. 醫學入門. 서울: 大星文化社; 1984, 外集卷一 239, 外集卷二 62
- 35) 周命新. 醫門寶鑑. 서울: 杏林書院; 1976, 41, 317-8
- 36) 康命吉. 濟衆新編. 서울: 麗江出版社; 1982, 77, 289
- 37) 金永勳. 晴崗醫鑑. 서울: 成輔社; 1984, 359-61
- 38) 洪淳昇. 洪家定診秘傳. 서울: 大星文化社; 1983, 122-3
- 39) 宋炳基. 方證新編. 서울: 東南出版社; 1981, 52, 84, 363
- 40) 李常和. 辨證方藥正傳. 대구: 東洋綜合通信教育 院出版部; 1982, 80-1
- 41) 黃度淵. 證脈方藥合編. 서울: 南山堂; 1992, 148-9
- 42) 李尙仁, 安德均, 辛民教 等. 漢藥臨床應用. 再版. 서울: 成輔社; 1990, 40-3, 53-4, 62-3, 65-6, 107-8, 125-6, 323-6, 360-2
- 43) 陸昌洙, 金泰姬, 李京淳 等. 亞細亞本草學. 서울: 癸丑文化社; 1998, 20-23, 38-9, 48-50, 53-6, 102-4, 129-30, 403-7, 450-3
- 44) 凌一揆, 顏正華. 中藥本草學. 서울: 保健新聞社; 1998, 168-71, 183-4, 191-3, 195-6, 231-2, 239-40, 642-4, 689-91
- 45) 上海中醫學院. 中草藥學. 重印. 香港: 商務印書館香港分館; 1983, 31-4, 48-50, 54-7, 133-4, 139-40, 525-7, 566-7
- 46) 康秉秀, 高雲彩, 金先熙 等. 本草學. 4版. 서울: 永林社; 1998, 127-8, 131-2, 144-5, 148-9, 151-2, 192-3, 199-201, 540-1, 581-3
- 47) 陸昌洙, 南濬榮, 柳基郁 等. 韓藥學II. 서울: 光明醫學社; 1992, 35-9, 48-51, 71-4, 80-4, 91-4, 127-31, 147-51, 271-9, 404-11
- 48) 辛民教. 臨床本草學. 3版. 서울: 永林社; 1992, 175-7, 223-4, 298-9, 317-8, 322-3, 333-4, 521-3, 537-8, 540-1
- 49) 孟雄在. 傷寒論概說. 익산: 圓光大學校出版局; 1996, 204
- 50) Mousli MC, Bronner C, Bockaert J et al. Interaction of substance P, compound 48/80 and mastoparan with  $\alpha$ -subunit C-terminal of G protein. *Immunol. Lett.* 1990; 25: 355-8
- 51) Mousli MC, Bronner C, Landry Y et al. Direct activation of GTP-binding regulatory proteins(G proteins) by substance P and compound 48/80. *FEBS Lett.* 1990; 259: 260-2
- 52) Bueb JL, Mousli MC, Bronner C et al.

Activation of Gi-like proteins, a receptor-independent effect of kinins in mast cells. *Mol. Pharmacol.* 1990; 38: 816-22

53) Inagaki N, Miura T, Daikoku M et al.

Inhibitory effects of  $\beta$ -adrenergic stimulants on increased vascular permeability caused by passive cutaneous anaphylaxis, allergic mediators and mediator releasers in rats.

*Pharmacology.* 1989; 39: 1927

54) Inagaki N, Miura T, Ohira K et al. Effect of

CV-3988, a specific antagonist against platelet activation factor, on homologous passive cutaneous anaphylaxis in the mouse ear. *J. Pharmacobiodyn.* 1990; 13: 272-7